Aus dem Marien-Hospital zu Bottrop i. W.
Innere Abtlg. Chefarzt: Dr. G. Bock.

Der diagnostische Wert der Askorbinsäurebestimmung im Urin.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn.

Vorgelegt am 25. November 1938

von

Franz Kerkhoff

aus Bottrop i. Westf.

Buch- und Kunstdruckerei Wilh. Postberg, Bottrop i. W.

1939

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

Referent: Dozent Dr. H e y m e r.
Korreferent: Prof. Dr. M a r t i n i.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

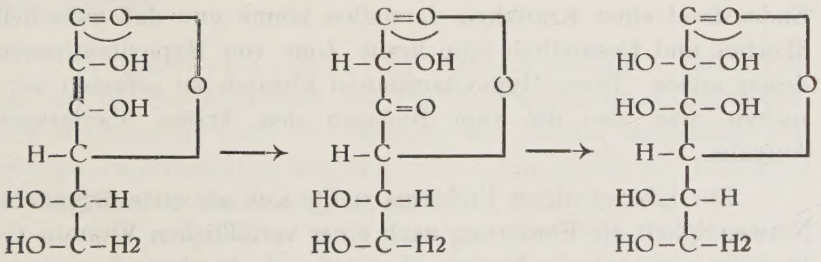
Meinem Vater gewidmet!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546404_0054

Unter den therapeutischen Mitteln der Jetztzeit nimmt die Medikation des Vitamins C eine Vorrangstellung ein. Fast gibt es keine Krankheit mehr, die nicht in ihren Indikationsbereich einbezogen worden ist. Diese häufige Verwendung des Vitamins C, angeblich indiziert durch den Nachweis seines quantitativen Mangels im Urin, gab Veranlassung, die Frage zu untersuchen, ob auf Grund einer für das Krankenhaus brauchbaren Vitamin-C-Bestimmungsmethode im Urin der gefundene Wert diagnostische und therapeutische Bedeutung verdient.

Es war im Jahre 1932, als es Scent-Györgyi (1) und unabhängig von ihm Tillmanns und Hirsch zu Frankfurt (2) und King mit Waugh in Amerika (3) gelang, den Nachweis zu erbringen, daß Vitamin C identisch sei mit der synthetisch darstellbaren l. Askorbinsäure ($C_6H_8O_6$). Die Ermittlung ihrer chemischen Struktur wurde von Cox und Hirst (England), Harrer (Schweiz) und Micheel (Deutschland) sichergestellt und die Synthese 1934 durch Reichstein auf dem Wege über den Pflanzenzucker l. Arabinose durchgeführt. Die Formel ist folgende:



Enolform **Ketoform** **reversibel oxydierte Form.**

Die Askorbinsäure ist eine kristallisierte weiße Substanz mit charakteristischem Schmelzpunkt (192°), sehr leicht löslich in Wasser und unlöslich in Äther, gegenüber Säuren gut verträglich, gegenüber Alkalien außerordentlich empfindlich. Zwei besondere Charakteristika aber sind ihre stark sauren Eigenschaften und ihr ungewöhnliches Reduktionsvermögen.

Die antiskorbutische Wirksamkeit der synthetischen l. Askorbinsäure ist mit Sicherheit festgestellt. Weniger als 1 mg täglich genügen als Zusatz, um ein sonst mit skorbutogener Kost ernährtes Meerschweinchen frei von manifestem Skorbut zu halten (Moll).

Diese Schutzdosis ist zwar um ein beträchtliches höher als die der Vitamine A, B und D, doch dafür kommt Vitamin C auch in unverhältnismäßig größeren Mengen als die anderen Vitamine in der Pflanzenwelt vor. Der darum anfänglich bestehende Einwand, Vitamin C sei vielleicht nur als Verunreinigung der Askorbinsäure beigemengt, kann also, wie Micheel sagt, nicht a priori erhoben werden. Heute besteht kein Zweifel mehr an der Identität der synthetischen l. Askorbinsäure mit dem Vitamin C. Der therapeutische Effekt legt beredtes Zeugnis ab.

Die bislang herrschende Meinung, Skorbut sei das einzige Symptom des Vitamin-C-Mangels, erweiterte sich bald. Szent-Györgyi erklärte in seinem Vortrag auf dem Kongreß für Innere Medizin 1934 in Wiesbaden, daß Skorbut als Ausdruck der Avitaminose, des totalen Vitaminmangels, bloß den prämortalen Endzustand einer Krankheit darstellen könne und daß zwischen Skorbut und Gesundheit eine breite Zone von Hypovitaminosen liegen müsse. Diese Hypovitaminosen klinisch zu erfassen versuchen, war also die vom Biologen den Ärzten überlassene Aufgabe.

Zur Lösung dieses Problems stellte sich als erste dringliche Notwendigkeit die Forderung nach einer verläßlichen Vitamin-C-Bestimmungsmethode heraus. Gestützt auf die bemerkenswerte Eigenschaft des starken Reduktionsvermögens der Askorbinsäure,

kam man dabei einen wichtigen Schritt vorwärts. Es entstanden eine ganze Reihe chemischer Nachweismethoden, mit denen ich mich auf der Suche nach einer für das Krankenhaus brauchbaren Methodik auseinanderzusetzen hatte. Im folgenden sollen die wichtigsten und für die Untersuchung von Urinen verwendbaren Nachweismethoden Erwähnung finden.

I. Original-Bestimmungsmethode der Askorbinsäure nach Tillmanns (2):

Tillmanns konnte zeigen, daß in den verschiedensten Pflanzenextrakten eine weitgehende Parallelität zwischen dem Reduktionsvermögen gegenüber 2,6-Dichlorphenol-Indophenol, einem blauen Farbstoff, und der antiskorbutischen Wirkung im Tierversuch besteht. Seitdem hat dieser Indikator seine Bedeutung nicht verloren. In einer ganzen Reihe von Abarten der Originalmethode hat er für die Vitamin-C-Bestimmung im Urin Anwendung gefunden, so bei Harris und Ray (5), Edlbacher und Jung (6), v. Euler und Martius (7), Jezler und Niederberger (8).

II. Titration mit n/100-Jodlösung unter Verwendung von Stärke als Indikator in stark mineralsaurer Lösung:
Baumann und von Drigalski (9).

III. Methode von Martini und Bonsignore (10), darauf beruhend, daß Askorbinsäure durch Licht aktiviertes Methylenblau reduziert.

IV. Eine — Kotakesche Reaktion genannt — stützt sich auf der bei der Reduktion von Phosphorwolframsäure auftretenden Blaufärbung unter Verwendung des absolut molybdänfreien Phosphorwolframsäure-Reagens nach Folin, wobei ein besonders niedriges p_H 1,3 notwendig ist (11).

V. Kalorimetrische Methode nach Bezssonoff (12) mit Monophosphormolybdänwolframsäure.

VI. Kalorimetrische Methode nach Fuyita Iwatake und Miyata (13).

VII. Qualitative Farbreaktion der Askorbinsäure mit schwefelsaurer Titansulfatlösung, zu der nachträglich Sodalösung zugegeben wird (14).

VIII. Farbreaktion der Askorbinsäure nach Dietrich und Hundhausen (15).

IX. Außer spektrometrischen Methoden sei endlich ein enzymatisches Verfahren nach Tauber und Kleiner erwähnt. Es beruht auf der angeblich momentanen vollständigen Oxydation der Askorbinsäure durch ein Enzym, Askorbin-Oxydase, das aus dem Perikarp von Kürbis stammt (16).

Also eine Fülle von Bestimmungsmethoden gibt es. Dabei sind bei weitem nicht alle aufgezählt. Warum es dazu kam, lag einzig und allein an der mangelnden Vollkommenheit jeder einzelnen. Auf der Suche nach einer dieser Arbeit zu Grunde liegenden Forderung entsprechenden Methodik mußten diese Mängel um so mehr ins Auge springen.

Sämtliche Methoden sind nicht streng spezifisch. Weitaus die Mehrzahl beruht auf der stark reduzierenden Eigenschaft der Askorbinsäure. Urin jedoch enthält in größerem oder geringerem Ausmaß andere reduzierende Substanzen, z. B.: Phenole, Thionein, Cystein, Glutathion, Urochrom u. a. m. Ausschaltung dieser störenden Faktoren war darum das Bestreben jeder neu gefundenen Bestimmungsmethode und der Grund für die Vielzahl der Nachweisreaktionen.

Die Titration mit n/100-Jodlösung ist wohl die bequemste Methode, aber auch die gröbste. Jod ist ein relativ kräftiges Oxydationsmittel, auch wenn durch Zusatz von 4/n H_2SO_4 eine stark saure Lösung geschaffen wird, und spricht darum auf zu viel Substanzen an.

Martini, Bonsignore sagen ihrer Methode bessere Spezifität nach. Askorbinsäure gewinnt in saurer Lösung bei intensiver Belichtung die Fähigkeit, Methylenblau in ganz kurzer Zeit zu entfärben. Gabbe (17), Ammon (18), Neuweiler (19) konnten dieses Phänomen bestätigen. Durch Puffersubstanzen muß ein bestimmtes, nicht allzu saures p_H eingehalten werden und die Sauerstoff-Reoxydation des Leukomethylenblaus durch Zusatz von Thiosulfat hinausgezögert werden. Im kalten Wasserbad ist mit 500—1000-Watt-Lampen unter Zuhilfenahme von Reflektor und Konvexlinsen Belichtung notwendig u. v. m. Wegen dieser verhältnismäßigen Kompliziertheit wurde die Verwendung abgelehnt. Auch kommen Fuyita und Ebihara (20) bei vergleichender Untersuchung verschiedener Vitamin-C-Bestimmungsmethoden zu dem Schluß, daß die Methylenblaumethode nach Martini, Bonsignore sich als noch nicht sicher genug herausgestellt hat.

Auch die Kotakesche Reaktion mußte ebenso wie die vereinfachte Ausgestaltung durch Fuyita und Mitarbeiter abgelehnt werden. Die Herstellung täglich frischer Reagenzien wie Na-Wolframat in H_2SO_4 gelöst und Zusatz von 2 n NaOH gibt nicht immer das gewünschte klare, grünlichgelbe Filtrat. Metaphosphorsäure ist notwendig und vieles mehr, und zum guten Schluß bereitet bei größter Sorgfalt die Ansicht von der Proportionalität der Konzentration und Farbstoffintensität doch noch Schwierigkeiten.

Die Bezssonoffsche kalorimetrische Methode hat sich nicht durchsetzen können. Die Spezifität ist bedeutend geringer als die der Indophenolmethode. Sie zeigt auch mit anderen Stoffen Hydrochinon, Reduktionen überhaupt Dienolsubstanzen positive Reaktion und nach Wachholder (21) sogar mit Harnsäure. Nach von Euler (22) liegen die Werte, die mit der Bezssonoffschen Methode gewonnen werden, höher als die Indophenolwerte. Fuyita hält auch diese Methode für nicht sicher genug.

Über die qualitative Farbreaktion der Askorbinsäure mit schwefelsaurer Titansulfatlösung, zu der nachträglich Sodalösung zugegeben wird, ist in der Literatur wenig zu erfahren. Die Methode wurde für unseren Gebrauch abgelehnt, ebenso wie die qualitative Farbreaktion von Dietrich und Hundhausen, die dadurch gefunden wurde, daß bei einem Kranken, der mit größeren Dosen Askorbinsäure behandelt wurde, im Urin bei Anstellen der Legalschen Acetonprobe intensive Blaufärbung auftrat. Der quantitative Nachweis der Askorbinsäure sollte uns auch weiterführen als die bloße Feststellung ihres Vorhandenseins.

Nachdem so alle Methoden einer kritischen Würdigung unterzogen waren, erschien die Tillmannsche Reaktion doch den Vorzug für unsere Versuche zu verdienen. Fast allgemein genießt sie auch in der Literatur diese Vorrangstellung. Weitaus die meisten Erfahrungen im Vitamin-C-Verbrauch des Organismus gründen sich auf diese Nachweismethode. Ehe es aber zur Inangriffnahme der Versuche kam, war es notwendig, sich über eine Anzahl zugehöriger Fragen Orientierung zu verschaffen.

Enthält der normale menschliche Urin überhaupt Askorbinsäure?

Es ist schon lange bekannt, daß der menschliche Urin, chemisch gesehen, ein Reduktionsvermögen aufzuweisen hat (23) (24). Die ursächlichen Faktoren hierfür sind mannigfaltig. Es werden, wie schon kurz erwähnt, verantwortlich gemacht: Phenole, Thionein, Thiosulfat, Cystein, Glutathion, Urochrom u. a. m. Seit der intensiveren Bearbeitung des Vitamin-C-Problems griff auch schließlich die Meinung Platz, unter diesen Stoffen beteilige sich auf Grund seines starken Reduktionsvermögens auch die Askorbinsäure.

Es mag für diese Ansicht die Verträglichkeit des Vitamins C unter den obengenannten Bestandteilen sprechen (Hopkins, Gowland, Morgan). Auch Verfasser hat sich selbst davon überzeugt, daß der Urin nach Zusatz einer wässerigen Lösung von bestimmtem Askorbinsäure-Gehalt in seinem Reduktionsver-

mögen in fördernder Weise beeinflußt wird. Trotzdem erscheint es zweifelhaft, ob der normale menschliche Urin Vitamin C enthält.

In eingehenden Untersuchungen hat sich das Hauptlaboratorium der Firma Merck, Darmstadt (25), mit unserer Frage befaßt. Durch einen direkten Nachweis suchte man sich Klarheit über das Vorkommen von Vitamin C im Urin zu verschaffen. Große Mengen Urin von Versuchspersonen mit normaler Ernährung wurden aufbereitet und durch geeignete Mittel, so gut es ging, die Ballaststoffe ausgefällt. Das auf diese Weise erhaltene Konzentrat wurde an verschiedenen vitamin-C-frei-ernährten Meerschweinchen biologisch geprüft. Das Ergebnis war, daß bei keinem der Tiere eine Heilwirkung festzustellen war. Alle gingen an Skorbut ein. Erst die biologische Prüfung eines Konzentrats aus Harn mit zugesetzter Askorbinsäure ergab ein positives Resultat. Aber alle Bemühungen, eine Kristallisation der Askorbinsäure in der Trokkensubstanz herbeizuführen, scheiterten.

Nach dem negativen Ausfall dieser Untersuchungen sollte es feststehen, daß das Reduktionsvermögen des normalen Urins nicht auf die Mitbeteiligung der Askorbinsäure zurückgeführt werden darf (Heß und Benjamin [26]).

Verschiedene Autoren allerdings behaupten oder halten es für sehr wahrscheinlich, daß sich unter den im Urin vorhandenen reduzierenden Substanzen Askorbinsäure befindet. So schreibt v. Euler, Malmberg (27), daß im Biochemischen Institut der Universität Stockholm im Januar 1933 der Nachweis des Vitamins C im Urin erbracht worden ist, und er behauptet weiter, daß seither zahlreiche bestätigende Angaben vorlägen, unter denen diejenigen von Johnson und Zilva, van Eekelen, Emmerie, Josephy und Wolff, Harris, Ray und Ward und von Drigalski zu nennen wären.

Jedoch scheinen diese Feststellungen alle mehr oder weniger von dem durch die Ernährungsweise veränderten Reduktionsvermögen des Harns herzurühren. Ist der Askorbinsäuregehalt der Nahrung groß, so steigt auch die Reduktionskraft des Urins. Ist

nun dieser Überschuß an reduzierender Substanz ausgeschiedene Askorbinsäure?

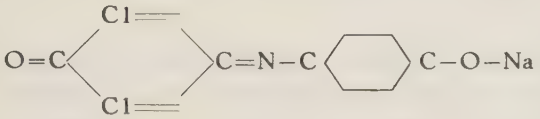
Die Möglichkeit muß berücksichtigt werden, daß nach Zufuhr von reichlich Askorbinsäure enthaltender Nahrung andere unbekannte reduzierende Substanzen ausgeschieden werden. Askorbinsäure ist leicht oxydierbar und kann darum vorher zerstört worden sein. Zwar ist es gelungen nachzuweisen, daß Harn, der reich an reduzierender Substanz war, im Meerschweinchen-Versuch eine Wachstumswirkung hervorrief (v. Eekelen, Emmerie [28]), aber beweisend für das Vorhandensein von Askorbinsäure ist auch diese Tatsache nicht. Auch Abbauprodukte der Askorbinsäure zeigen noch antiskorbutische Wirksamkeit, wie wir noch sehen werden.

Auf Grund solcher Resultate besteht der Satz Tschopps schon zu Recht: Der Beweis, daß der Harn bei normalem Vitamin-C-Gehalt der Nahrung Askorbinsäure enthält, ist bisher nicht erbracht worden (29). Alle in der Literatur angeführten Zahlenwerte über den Normalgehalt an Vitamin C im Urin beruhen demnach auf der annährend zutreffenden Annahme, daß der unter gewissen Kautelen erhaltene Reduktionswert des Urins auf ausgeschiedener Askorbinsäure beruht.

Eine weitere Schwierigkeit liegt darin, daß alle dem Prinzip des Redoxpotentials der Askorbinsäure zugrunde liegenden chemischen Nachweismethoden nicht streng spezifisch zu nehmen sind. Wie schon erwähnt, war es das Bemühen jeder neu gefundenen Vitamin-C-Nachweismethode, eine größtmögliche Beseitigung der Fehlerquellen zu erzielen. So ist es z. B. nicht gleichgültig, welches Oxydationsmittel bei der Reaktion verwandt wird.

Askorbinsäure reduziert nicht Fehlingsche Lösung in gleichem Maße wie Wasserstoffsuperoxyd oder Kaliumpermanganat. Je schwächer das Oxydationsmittel, um so auswählender ist es gegenüber dem Substrat. Auch die Entfärbung von Jod in saurer Lösung dürfte wohl nicht empfindlich genug sein, um unter dem großen Gemisch reduzierender Substanzen zu eliminieren (Gabbe [17]).

Anders ist es schon mit dem von Tillmanns benutzten Indikator 2.6.Dichlorphenol Indophenol, den der Engländer Clark



mit seinen Mitarbeitern entwickelte. Mit diesem Farbstoff gelang es doch wesentlich, den Schlüssel zum Vitamin-C-Problem zu finden. Die erstmalige Verwendung des Indikators zum Vitamin-C-Nachweis wurde von Zilva (30) vorgenommen.

Allerdings ist auch die Reduktion dieses Farbstoffes ihrer Natur nach keine spezifische Reaktion. Alle Substanzen, deren Reduktions-Oxydationspotential unterhalb einer gewissen Grenze liegt, werden reduziert werden müssen. Darum kann man nicht erwarten, daß aus einem so komplizierten Gemisch, wie dem Urin, ein ganz bestimmter Stoff auf den Indikator anspricht. Die Tatsache aber, daß bei dem klassischen Versuch, Vitamin C zu isolieren unter Verwendung der Titration mittels 2.6.Dichlorphenol-Indophenol als Leitreaktion, weitgehend angereicherte Präparate erhalten worden sind, spricht doch für die, wenn auch begrenzte, Verwendbarkeit des Indikators, zumal es möglich ist, durch geeignete Maßnahmen eine Ausschaltung störender Faktoren herbeizuführen.

Diese Erfahrungstatsache hat denn auch eine Reihe von der Tillmannschen Originalmethode abweichende Untersuchungsarten hervorgebracht, die jede in vollendeterem Maße der Schwierigkeiten Herr werden will. Es sei hingewiesen auf die Arbeiten von Harris und Ray (31), Jung (32), Willstaedt (33), Gabbe (34), van Eekelen (35).

Mit der Frage, ob bei dieser Behandlungsart nicht zu wenig Acht auf die Eigenart der Askorbinsäure, des Vitamins C, gegeben wird, sei näher darauf eingegangen.

Die Reaktionslage von p_H 7, die ursprünglich von Tillmanns verlangt wurde, stellte sich für die Askorbinsäure als

zu sauerstoffempfindlich heraus. Am besten schien es, eine möglichst saure Reaktion einzuhalten, wie es zuerst von Svirbely und Scent-Györgyi, Harris und Ray vorgeschlagen wurde (36).

So scheiden Cystein und Glutathion als Störungsfaktoren aus, da sie unter diesen Umständen den Farbstoff nicht reduzieren. Die Askorbinsäure selbst zeigt in diesem sauren Milieu relativ gute Verträglichkeit ([37] Orsini, Nicola [38]). Die Frage jedoch nach dem besten Ansäuerungsmittel ist strittig. Es werden empfohlen Eisessig, Sulfosalicylsäure, Trichloressigsäure, Metaphosphorsäure.

Jezler und Niederberger (8) benutzen bei ihrer Reagensglasmethode Eisessig, weil sich nach ihrer Meinung das Ansäuern und Aufbewahren bei Eistemperatur als bestes Konservierungsmittel erwiesen hat.

Wacholder und Podesta (39) empfehlen für Indophenol-Titration Sulfosalicylsäure. Fuyita und Ebihara (40) ist aber die Askorbinsäure in Sulfosalicylsäure nicht stabil genug. Auch gegen den Gebrauch von Trichloressigsäure erheben Fuyita und Ebihara Einwände. Nach ihrer Meinung ist die Metaphosphorsäure das geeignetste Ansäuerungsmittel. Die Askorbinsäure werde durch Trichloressigsäure oxydiert, was nach den Erfahrungen Neubergs und Kobels (42) mit Trichloressigsäure nicht überraschen kann.

Zur Ausschaltung der bekannten Störfaktoren im Urin (Cystein, Thiosulfat, Urochrom) wurden Fällungsmittel angegeben. In Merkuriazetat erblickte Emmerie das Ideal.

Muß aber nicht bedacht werden, daß durch Adsorption des Vitamins C an die Quecksilberfällung ungenaue Werte erhalten werden? Willstaedt (33). Eine Abtrennung der anderen Reduktone vom Vitamin C ist bisher nicht gelungen, wohl aber durch von Euler und Malmberg auf chromatographischem Wege in Aussicht genommen, wie Willstaedt (33) mitteilt.

Doch leider ist mit der Beseitigung der störenden Substanzen nur einem Übel begegnet.

Beim längeren Stehen weist der Urin Wertveränderungen in bezug auf die Reduktionskraft der Askorbinsäure auf. Man schlug deshalb die Behandlung mit Konservierungsmitteln vor. Der Harn sollte aufbewahrt werden unter flüssigem Paraffin (Hahn [43]), Schwefelwasserstoff im Dunkeln, unter anaeroben Bedingungen usw. Wesentliches wird dadurch jedoch nicht erzielt. Eine schnelle Aufbereitung zur Vermeidung längerer Einwirkung von Luftsauerstoff ist somit erforderlich. Rieser Umstand erschwert die Bestimmung des 24-Stundengehalts der Askorbinsäure im Urin sehr.

Wenn die Askorbinsäure aber so kurzer Beständigkeit unterworfen ist, liegt nicht dann der Gedanke nahe, ob ein Umbau der zur Ausscheidung gelangenden Askorbinsäure nicht schon in den Harnwegen stattfinden kann? Bei Vorhandensein von Bakterien im Harntraktus sicherlich. In der Klinischen Wochenschrift 1935, S. 147 (44), berichten Stepp und Schröder über den Einfluß von Kolibakterienstämmen auf Vitamin C im Sinne einer deutlichen Verminderung und Zerstörung der Reduktionskraft der Askorbinsäure. Über das Schicksal des Vitamins C im Aceton- und Acetessigsäure-Harn liegen keine Untersuchungsergebnisse vor. Eine Einflußnahme aber ist nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen.

Zu den Eigenschaften des Vitamins C gehört seine aufs äußerste gesteigerte Empfindlichkeit bei alkalischer Reaktion. Hawley (45) beobachtete in allen Fällen eine deutliche Abnahme der Ausscheidung, wenn der p_H-Wert des Urins oberhalb 7,5 lag. Einen Urin zu titrieren, der basisch reagiert, ist fragwürdig. Die Reduktionskraft geht sicherlich nicht auf Askorbinsäure zurück.

Bekannt ist die leichte Oxydierbarkeit der Askorbinsäure in eine reversible Phase, Dehydroaskorbinsäure, die bei noch stärkerer Oxydation irreversibel wird und dann durch Schwefelwasserstoff nicht mehr regeneriert werden kann (Wurmser [46]). Im Urin soll ein Teil der Askorbinsäure diese reversible Form haben.

Ferrand und Policard (47) fordern für eine genaue Vitamin-C-Bilanz die quantitative Erfassung der reduzierbaren und der Gesamt-Askorbinsäure im Urin.

Bei der Vorbehandlung des Urins mit Schwefelwasserstoff, die von einigen Autoren angewandt wird, wird die Reduktionskraft der unveränderten Askorbinsäure um diesen reversibel regenerierbaren Faktor vergrößert, wobei es doch stittig sein kann, ob nicht die reversible Phase ein Produkt des normalen Vitamin-C-Stoffwechsels im Körper ist. Für eine korrekte Vitamin-C-Kontrolle ist dieses Problem sicher von Bedeutung, zumal wir bei gesunden Menschen mit kleinen Mengen zu rechnen haben Auch die Tatsache nimmt der Fragestellung die Wichtigkeit nicht, daß das reversibel oxydierte Produkt noch antiskorbutische Wirksamkeit besitzt, was Zilva (48) und Tillmanns (2) nachwiesen (Roe, Barnum [49]).

Ein ungeheures Maß von Schwierigkeiten häuft sich mit unseren Fragen auf. Dabei sind sie längst nicht erschöpfend erörtert. Doch sollen sie hier mit dem Hinweis auf die Arbeiten von Lund und Helge, Lieck (50), Fuyita Iwatake (37), Dewjatnin und Doroschenko (51), Martius und Euler (7) abgeschlossen sein.

Da unter so erschwerenden Umständen gearbeitet werden mußte, schien es mehr als fraglich, ob bei der ohnehin mangelnden Exaktheit der Methoden die für unseren Gebrauch notwendige Vereinfachung noch gerechtfertigt ist. Trotzdem wurde folgende vorläufige Versuchsanordnung beschlossen, die ähnlich ist den Anordnungen Harris' und Rays.

Ich versetze 15 ccm Urin mit 5 ccm 20%iger Trichloressigsäure. Dieses Gemisch gebe ich in eine Bürette. Daraus titriere ich in eine bestimmte Menge 2.6-Dichlorphenol-Indophenol. Der Indikator ist stets frisch und gegen eine Askorbinsäurelösung von bestimmtem Gehalt standardisiert. Die Titration erfolgt sofort nach Entnahme des Urins, um durch längeres Stehenlassen Oxydation zu vermeiden. Ich titriere in gleichmäßigem Tempo. Der Endpunkt der Titration ist erreicht, wenn die rote Farbe, die sofort

nach Zusatz von Säure zur blauen Farbstofflösung auftritt, verschwindet. Da es oft schwer ist, den Endpunkt zu erkennen, begnüge ich mich nie mit einer einzigen Titration. Extrem alkalisch reagierende Urine schloß ich von der Titration aus, aus Gründen, die oben ersichtlich. Fällt nach Zusatz von Trichloressigsäure Eiweiß aus, so wird erst filtriert. Der p_H-Wert lag in jedem Falle in den Grenzen p_H 1—2, was jeweils mit Indikatorpapier verfolgt wurde.

Meine gefundenen Werte sind in mg% gerechnet. Es kam mir nicht auf die Tagesmenge an, die ich wegen der Unbeständigkeit der Askorbinsäure bei längerem Stehenlassen doch nicht zahlenmäßig genau hätte erfassen können, sondern vielmehr darauf, welche Ausscheidungswerte innerhalb 24 Stunden zu bestimmten Zeiten erzielt wurden. Dabei konnten die übrigen Harnmengen ohne Schwierigkeiten anderen notwendigen Untersuchungen zugeführt werden. Überhaupt sollten ohne großen Eingriff in den Ablauf bisheriger Gepflogenheiten die Untersuchungen durchgeführt werden.

Arzneimittel wurden wie sonst gegeben, so daß sie hier und da den Reduktionswert beeinflußt haben mögen. Bedacht mußte allerdings mit Rücksicht auf die zeitliche Versuchsanordnung darauf gegeben werden, daß von den Patienten nicht zu große Flüssigkeitsmengen genommen wurden.

Die ersten Versuche, etwa 30, an Kranken der inneren Abteilung, die ich ohne jede Belastung mit Vitamin C durchführte, ergaben recht uneinheitliche Reduktionswerte, 0,1—4,7 mg%. Die Art der Erkrankung erhellte die Gründe nicht. Karzinom, Diabetes, Nephritiden, Enteritiden, Polyarthritiden, Diphtherie wiesen keine Einheit untereinander und für sich auf. Lediglich gegenüber chirurgisch Kranken, die lange geheilt und somit als gesund zu betrachten waren, wurde festgestellt, daß die Reduktionskraft des normalen Urins keine so ausgedehnte Schwankungsbreite aufzuweisen hatte. Sie hielt sich in Grenzen von 1—2,5 mg%.

Eine Auswertung dieser Ergebnisse gegenüber den Literaturerfahrungen konnte nicht gewagt werden,, besonders nicht, als eine

Norm über Ausscheidungswerte gesunder und kranker Menschen ohne Vitamin-C-Belastung nicht festzustellen ist.

Die Angaben von Drigalskis (52) für Deutschland, nachdem Untersuchungen über Vitamin-C-Ausscheidungen im Urin bisher lediglich aus England, Holland, Skandinavien vorlagen, besagen, daß der täglich im Urin gesunder Menschen ausgeschiedene Vitamin-C-Gehalt zwischen 36—114 mg liegt, wobei die Werte bei Kindern und verschiedenen Altersstufen unterschiedlich sind. Bei einem 3 Monate alten Brustkind lagen sie bei 16 mg, um bei Zulage von Fruchtsaft im 4. Monat auf 22, im 5. Monat auf 24 mg zu steigen. Kinder von 3—10 Jahren weisen Werte von 25—30 mg auf. Diese Mitteilungen von Drigalskis sind nicht ohne Widerspruch geblieben (Gabbe [34]).

In England fand Harris und Ray (53) für den durchschnittlich ernährten Engländer eine ziemlich starre Ausscheidung von 30—33 mg täglich. Ähnlich lauten die Ergebnisse von van Eekelen, Emmerie in Holland.

Schröder, Herm. (54), fand ebenfalls eine tägliche Ausscheidung von 30 mg, wobei bemerkenswert ist, daß er sich nicht derselben Methodik bediente wie Harris, sondern ähnlich der v. Drigalskis, indem er mit 16 % H_2SO_4 angesäuerte Urin nach Zusatz von Stärkelösung mit n/100-Jodlösung bis zum Farbumschlag titriert wird.

Die Firma Merck, Darmstadt, fand als Resultat zahlreicher Versuche über die Reduktionskraft des Urins bei Titration mit 2,6-Dichlorphenol-Indophenol nach Ansäuern mit Essigsäure Zahlen, aus denen sich 15—25 mg Askorbinsäure errechnen. Sie erwähnt dabei eine gute Übereinstimmung mit den Resultaten Harris' und Rays und Eekelens.

Grunke und Otto (55) fanden für den gesunden Menschen als normale tägliche Ausscheidung bei normaler gemischter Kost 30—60 mg, im Selbstversuch 45—60 mg.

Guldager und Poulsen (56) bestimmen mit Tillmanns Indikator im Urin an ausgeschiedener Askorbinsäure die

24-Stunden-Menge auf 8—113 mg, mit einem Mittelwert von 20—30 mg bei Erwachsenen.

Nach Armentano (57) scheiden normale Individuen 20—40 mg Vitamin C aus.

Von Euler und Malmberg (27) in Schweden fanden erheblich kleinere Werte. Sie betonen aber, daß ihre Messungen sich auf eine Jahreszeit beziehen, in welcher die mittlere Vitamin-C-Zufuhr durch die Nahrung am geringsten ist.

Daß tatsächlich ein jahreszeitlicher Unterschied in der Vitamin-C-Ausscheidung bestehen soll, darüber liegen Arbeiten vor von Ippen (58). Auch Verfasser mußte feststellen, daß bei seinen ersten Versuchen, die im März 1937 durchgeführt wurden, der Reduktionswert allgemein niedriger lag als bei den Versuchen im Juli, August und September des gleichen Jahres. Während im Frühjahr kein Nüchternreduktionswert über 4,7 mg% erhalten wurde, war es im Spätsommer vereinzelt möglich, Zahlen über 6 mg% zu erhalten.

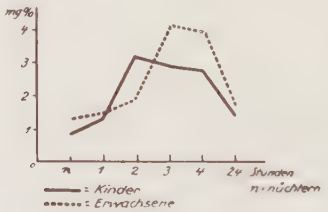
Ergebnisse über die in neuester Zeit gebräuchlichen Askorbinsäurebestimmungsmethoden mit Bezifferung des Gehalts in mg % weisen erst recht keinen einheitlich umrissenen Grenzwert auf. Die hier und da in der Literatur auftauchende Zahl 3,5 mg % als Wert, dessen Überschreitung im allgemeinen ohne Belastung mit Vitamin C niemals zu finden sein soll, muß wohl als zu starr abgelehnt werden. Ich habe darum auch davon abgesehen, meine Werte, die alle ohne Belastung mit Vitamin C erhalten wurden, irgendwie einzuordnen. Meines Erachtens ist es nach dem augenblicklichen Stand der Askorbinsäurebestimmung im Urin auch nicht möglich, besonders nicht mit vereinfachten Mitteln, zu einheitlicheren Werten vorzudringen. Dafür hängen die Differenzen von zu vielen Faktoren ab: gleiche Ernährung, Jahreszeit, Versuchsanordnung, Verwendung gesunder Individuen, individuelle Schwankungen usw.

Ich entschloß mich darum, weitere Vitamin-C-Bestimmungen ohne Belastungen aufzugeben, mehr und mehr einsehend, daß die Grenzen diagnostischer Möglichkeiten überschritten würden.

Eine Anzahl neu zur Aufnahme gelangender Kranken wurde mit Vitamin C belastet, sowohl Kinder als auch Erwachsene. Morgens um 8 Uhr wurde der frisch gelassene Urin titriert. Darauf erhielten Erwachsene 300 mg Askorbinsäure in Form von Cebion oder Redoxon[1], Kinder je nach Alter 100—200 mg, und zwar ausschließlich peroral. Gefahren von seiten einer Hypervitaminose konnten dabei nicht auftreten. Demole (59), Moll (60).

Dann wurde erneut titriert nach 1, 2, 3, 4 und 24 Stunden. Es kam bei dieesr vorläufigen Versuchsanordnung darauf an, die Zeit des Ausscheidungsmaximums zu erfahren, um hernach bei der endgültigen Versuchsanordnung vereinfachte Zeiteinteilung zu erzielen.

Im großen und ganzen lag das Maximum bei Erwachsenen nach der 3. Stunde, bei Kindern schon nach der 2. Stunde. Siehe auch Harris und Hasselbach (61).



Obiger Kurventyp wurde meist erhalten. Die mannigfachen Ausnahmen dieser Form konnten nicht weiter verwundern, dafür mögen verschiedenartige Erkrankung, ungleiche Kost, individuelle Schwankungen, ungewisses Schicksal der Askorbinsäure im Verdauungstraktus (Schröder, Einhausen [62]) Erklärungen abgeben.

Auf Grund dieser Erfahrungen entschloß ich mich zu folgender endgültigen Versuchsanordnung: Bei Erwachsenen wird titriert

---

[1]) Vitamin C in Form von Cebion und Redoxon wurde mir in dankenswerter Weise von der Firma Merck, Darmstadt, und Hoffmann-La Roche & Co., A.-G., Berlin, zur Verfügung gestellt.

morgens nüchtern. Nach Verabreichung von 300 mg Vitamin C erneute Titrierung nach 3 Stunden und 24 Stunden. Bei Kindern wird titriert morgens nüchtern. Nach Verabreichung von 100—200 mg Vitamin C erneute Titrierung nach 2 Stunden und 24 Stunden. So über mehrere Tage hinweg sowohl bei den Erwachsenen wie bei den Kindern mit immer neuer Belastung.

Auf diese Weise sollte es gelingen, ähnlich den Untersuchungen von Heß und Benjamin, Harris und Ray, Jonson und Zilva, van Eekelen, Emmerie und Wolf, ferner Schröder, Armentano u. a. m., durch die Einfuhr großer Mengen Vitamin C die Vorgänge des Vitamin-C-Stoffwechsels zu beobachten. Es war dabei von dem Gedanken auszugehen, daß der gesunde Organismus nach erfolgter Sättigung den allergrößten Teil der zugeführten Askorbinsäure wieder ausscheiden würde, der kranke Organismus dagegen seiner veränderten Reaktionslage entsprechend sich verhalten würde.

Als anschauliche Darstellung dieser Vorgänge erschien mir die kurvenmäßige Wiedergabe geeignet. Aufschluß wurde erhalten 1. über die Zeit bis zur Sättigung des Organismus, 2. über die Menge der zugeführten Vitamin-C-Menge, 3. über die Reduktionskraft des Urins in mg % gerechnet.

1. Die Zeit bis zur Sättigung sollte erreicht sein, wenn die Reduktionskraft des Nüchternurins am Tage des Versuchsbeginns sich in der Kurve verdoppelt bis verdreifacht hatte.

2. Die Menge des bis zur Sättigung zugeführten Vitamins C war bestimmt durch die Summe der täglichen Belastungsmenge bis zum Zeitpunkt der Sättigung.

3. Die Reduktionskraft endlich sollte den Kurventyp verkörpern.

Da bei der kritischen Suche nach einer brauchbaren Vitamin-C-Bestimmungsmethode schon so viel Schwierigkeiten aufgetreten waren, wurde über das Ergebnis der Versuche keine hochgeschraubte Erwartung gehegt. In der Tat erwies sich diese Zurückhaltung zu Recht. Um es vorweg zu nehmen, die wenigen Fälle, 24 an der Zahl, die sorgfältig ausgesucht wurden, beantworteten

uns endgültig die Frage, ob es eine für das Krankenhaus brauchbare Vitamin-C-Bestimmungsmethode im Urin gibt und ob der gefundene Wert diagnostisch und therapeutisch Bedeutung verdient:

Der diagnostische Wert der Askorbinsäure-Bestimmung im Urin kommt über die Feststellung eines Defizits nicht hinaus.

Aus der nun folgenden kurzen Besprechung der Fälle mag man die Rechtfertigung dieser Ansicht entnehmen. Zugegeben, daß 24 Fälle kein umfangreiches Material darstellen, aber um ein negatives Resultat einzusehen, schien es ausreichend.

20 Krankheitsfälle sind 4 sogenannten Normalfällen gegenübergestellt. Scharlach 6, Polyarthritis 4, Diphtherie 4, Lungentuberkulose 4, Angina lacunaris 1, Gastroenteritis 1.

Die beiden Geschwister E. W., 13 Jahre, und J. W., 12 Jahre, erkranken am gleichen Tage an Scharlach. Bei der ersten Titration weist der hochgestellte Urin bei beiden den hohen Reduktionswert von ca. 7 mg % auf. Im äußeren Verlauf der Krankheit schreitet J. W. normal der Besserung entgegen, während E. W. bei anhaltendem Fieber nach 4 Tagen eine Stomatitis dazubekommt, die kaum die perorale Verabreichung von Vitamin C ermöglicht. Dennoch überwindet E. W. bei deutlich schlechterem Allgemeinzustand gegenüber der viel besser gestellten J. W. das Defizit nach Verabfolgung von 1800 mg gegenüber 2200 mg (Tab. I und Tab. II).

Bei dem scharlachkranken Kind E. K. (Tab. III) gelingt es nicht, bei 13tägiger Gabe von jeweils 100 mg ansteigende Reduktionswerte zu erhalten, fast dauernd reagierte der Urin alkalisch. Titration in diesem Milieu zeigten Reduktionswerte um 1 mg % an. Ab 14. Tag wurden 200 mg weitere 3 Tage verabreicht, doch zur Steigerung des Reduktionswertes und Sauerwerden des Harns kam es nicht. Wegen Widerwillens und Brechreizes bei weiterer Vitamin-C-Gabe wird schließlich der Versuch abgebrochen.

3 weitere Scharlachfälle kommen nach 1100 und 2×1400 mg zur schnellen Absättigung (Tab. a, b, c).

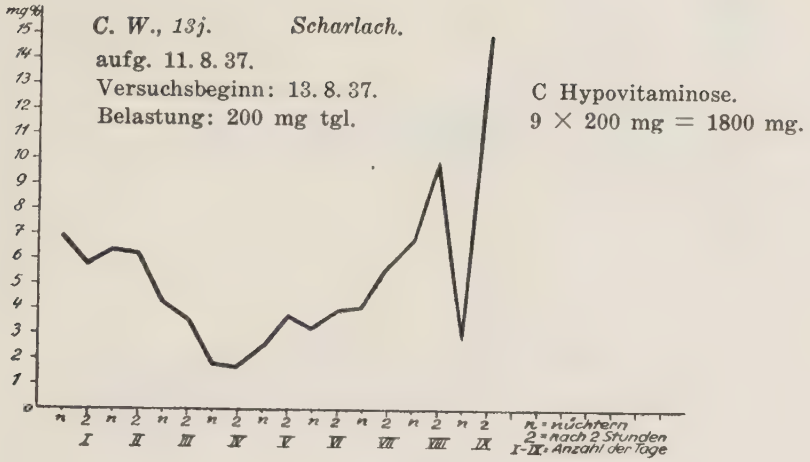


Tabelle I.

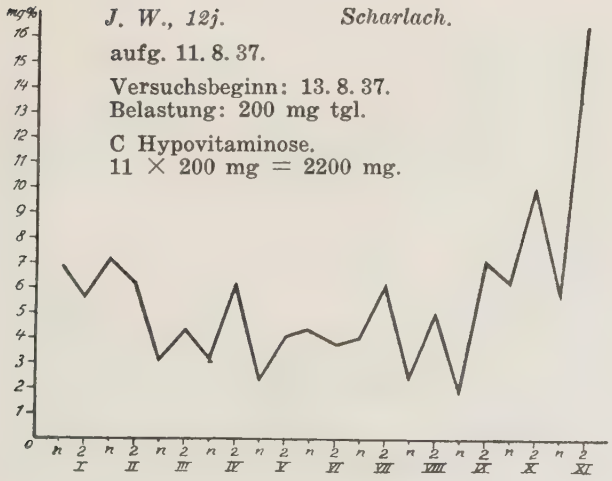


Tabelle 2.

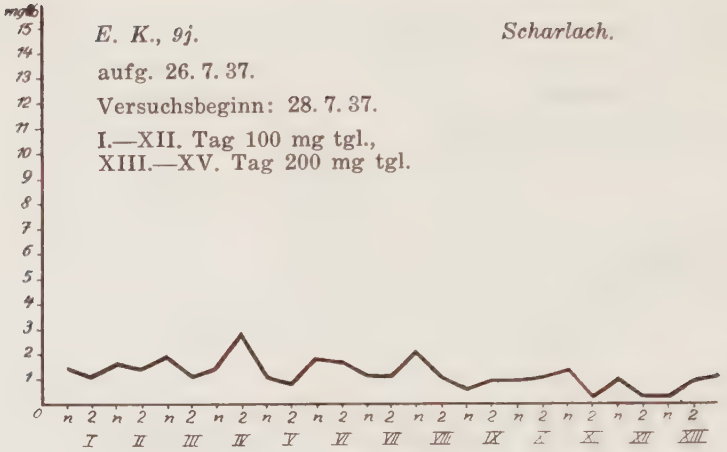


Tabelle III.

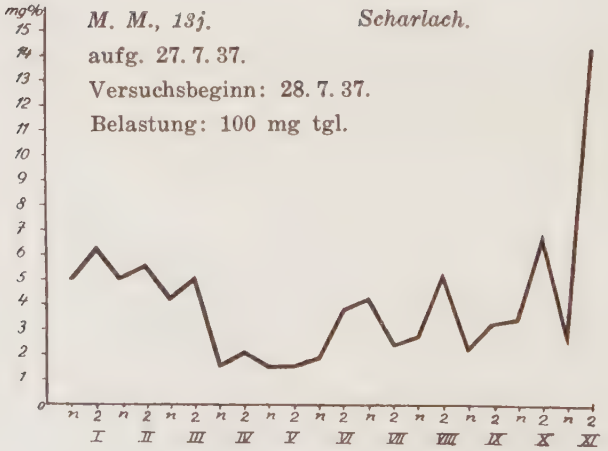


Tabelle a.

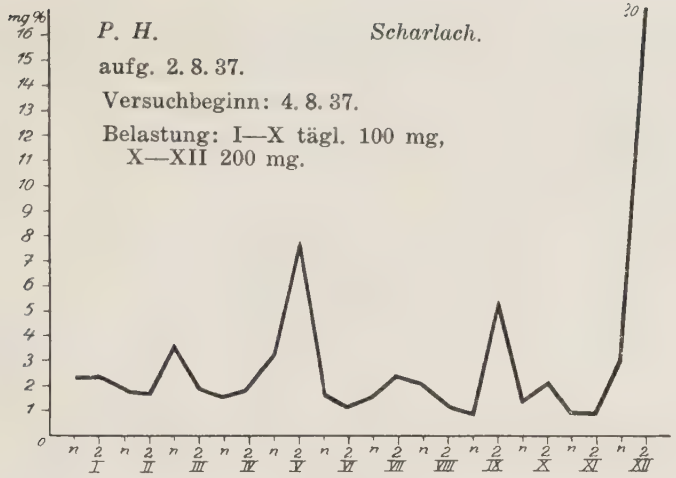


Tabelle b.

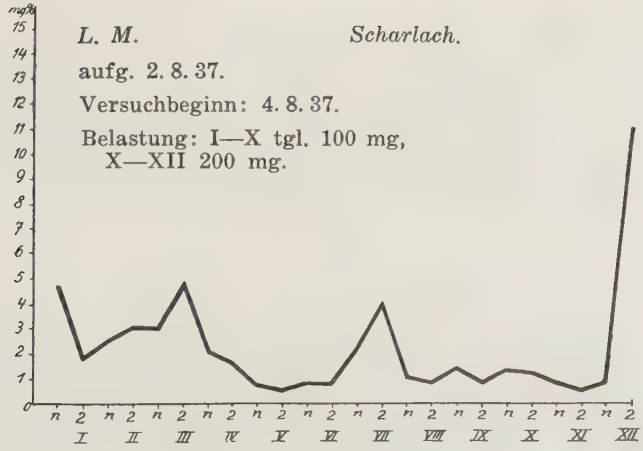


Tabelle c.

M. R. *Diphtherie.*
aufg. 11. 8. 37.
Versuchsbeginn: 12. 8. 37.
Belastung: tgl. 200 mg.

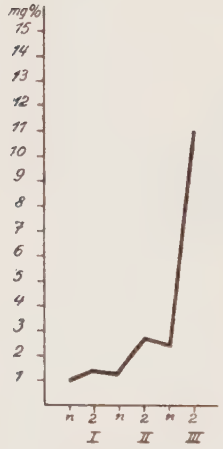


Tabelle IV.

G. L. *Diphtherie.*
aufg. 1. 8. 37.
Versuchsbeginn: 2. 8. 37.
Belastung: tgl. 100 mg.

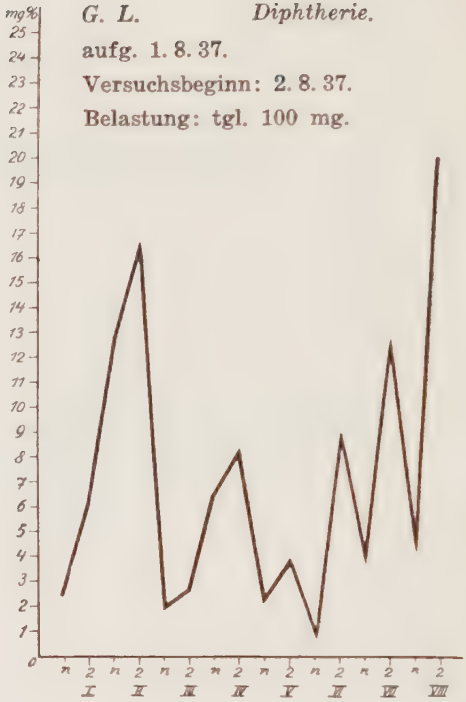


Tabelle V.

Die 11jährige M. R. (Tab. IV) wird gleich nach Auftreten der ersten Beschwerden mit pos. Diphtheriebefund eingeliefert. Der gleich am folgenden Tag angesetzte Versuch ergibt nach Verabreichung von täglich 200 mg Askorbinsäure am 3. Tag 2 Stunden nach der letzten Verabreichung einen Reduktionswert von 11 mg %. Der Versuch wurde beendet in der Annahme, die Sättigung sei erreicht.

Ein anderes 10jähriges Mädchen, diphtheriekrank, G. L. (Tab. V), wird nach scheinbar erfolgter Sättigung, die schon am 2. Tage nach Abgabe von nur 100 mg erreicht zu sein schien, bei weiterer Gabe von 100 mg beobachtet. Es stellte sich dabei heraus, daß nach dem 2. Tag für längere Zeit wieder niedrige Reduktionswerte auftraten. Der Grund dafür war absolut nicht ersichtlich.

Zweifellos handelte es sich aber um eine deutliche Retention des Vitamins C. Dabei kann man die erstmalige Gabe von nur 100 mg doch keineswegs als „Vitamin-Stoß" bezeichnen. Im 2. Falle ist es also schwer, das Defizit zahlenmäßig zu benennen, wenn der 1. Fall 600 mg bis zur Sättigung verlangte.

Ein Junge von 8 Jahren (Tab. d) kommt nach 7tägiger Gabe von 100 mg und weiteren 3 Tagen von je 200 mg zur Absättigung. 1300 mg waren nötig. Nach Ablauf von gut 3 Wochen erkrankte der gleiche Patient an Scharlach. Hier konnte also nicht bestätigt werden, daß nach reichlicher Verabreichung von Vitamin C die Immunitätslage verbessert und die Infektionsgefahr vermindert wird, was in der Literatur hier und da zu lesen steht.

Nicht uninteressant ist der Vergleich zweier nun folgender Fälle. Die 30jährige Frau Tw. B. (Tab. VI) erkrankt an Angina

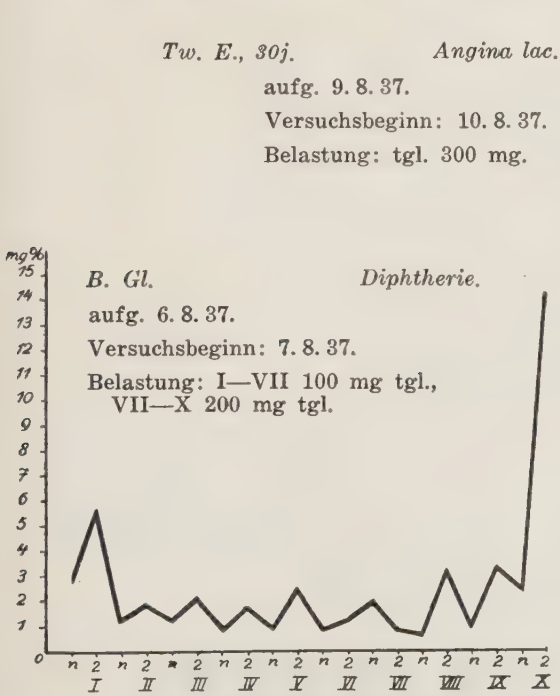


Tabelle d.

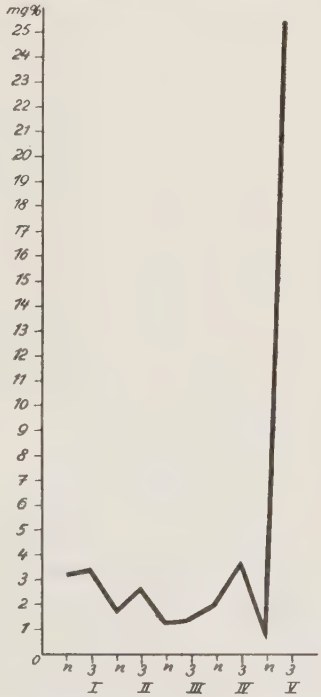


Tabelle VI.

lacunaris ohne Komplikationen mit den typischen Symptomen, allerdings ohne wesentliche Temperatur, die 34jährige Frau Br. I. (Tab. VII) dagegen an Diphtherie ohne Komplikationen. Der Belastungsversuch zeigt im ersten Fall 1500 mg Defizit an, während im 2. Fall 2400 mg benötigt werden. Hier mag die Defizitgröße von der Art der Erkrankung abhängig gewesen sein, kein anderer Faktor auch nicht anamnestischer Art war ersichtlich.

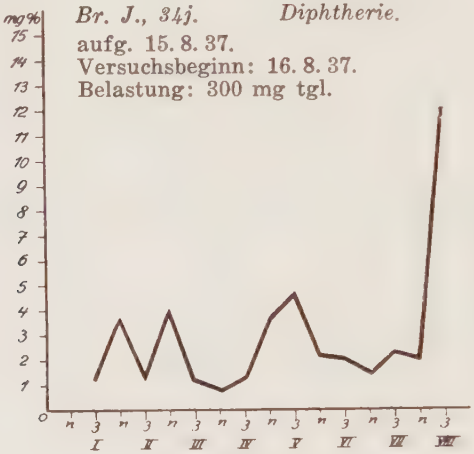


Tabelle VII.

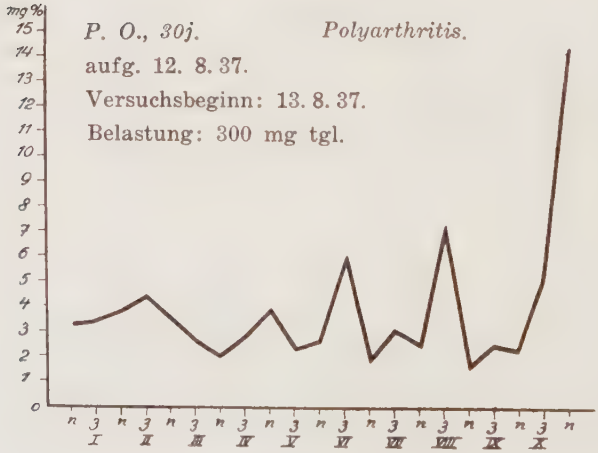


Tabelle VIII.

Was die Polyarthritisfälle angeht, so war auch dabei eine wesentlich verzögerte Ausscheidung festzustellen. Die hohen Reduktionswerte über 10 mg % als Grenze der erfolgten Sättigung angenommen, benötigte der 30jährige P. O. (Tab. VIII) 3000 mg Vitamin C, der 32jährige M. O. (Tab. IX) 2700 mg, die mit 400 mg Vitamin C vorbehandelte Frau Z. insgesamt (Tab. X) 2500 mg.

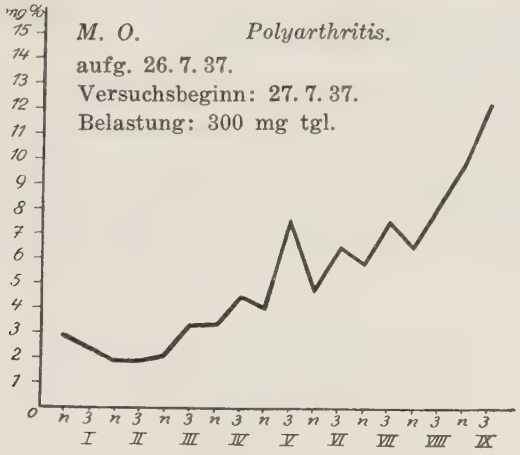


Tabelle IX.

Z. M. *Polyarthritis.*
aufg. 25. 7. 37 (vorbehandelt 450 mg)
Versuchsbeginn: 31. 7. 37.
Belastung: 300 mg tgl.

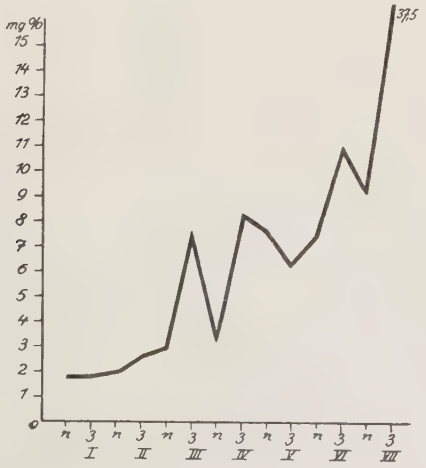


Tabelle X.

Bemerkenswert blieb, daß die Sättigung nicht so sprunghaft einsetzte wie bei den anderen Fällen, sondern mehr steigernd vonstatten ging. Diskutabel wäre vielleicht noch an diesen Krankheitsfällen die Beobachtung des Zusammenfallens der Entfieberung mit der gesteigerten Ausscheidung; doch bei der kleinen Anzahl der Fälle ist es ratsamer, davon Abstand zu nehmen.

Bei dem 12jährigen W. A. (Tab. XI) wurde die Sättigung nach Gabe von 100 mg Vitamin C erreicht.

Bei den Tuberkulosekranken ging der erhöhte Verbrauch von Vitamin C mit der Schwere des Krankheitsprozesses parallel.

Der 22jährige K. G. (Tab. XII) mit doppelseitiger kavernöser Lungenphthise braucht 2700 mg bis zur eindeutigen Ausscheidung, der 21jährige P. J. (Tab. XIII) mit nicht ganz so ausgedehnter

Tabelle XI.

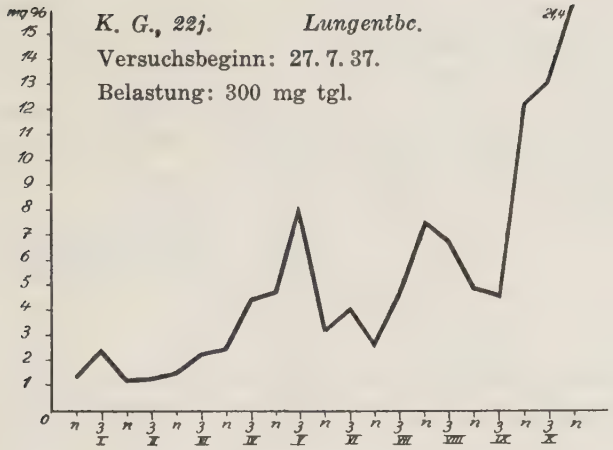


Tabelle XII.

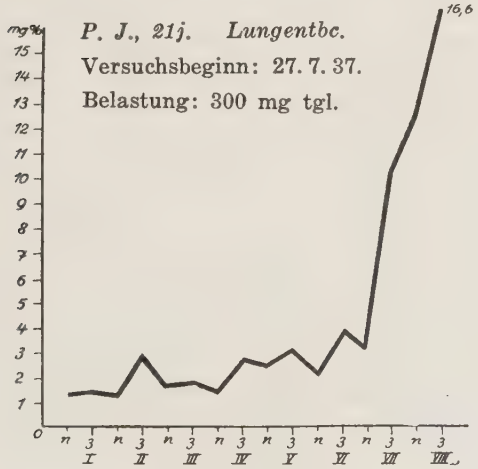


Tabelle XIII.

doppelseitiger Lungenphthise 2100 mg. Nachdem das Defizit gedeckt war, setzten wir die Belastung fort. Dabei konnten wir die Beobachtungen Hasselbachs (61) nicht bestätigen, daß Besserung des Allgemeinbefindens, Steigerung des Appetites, Gewichtszunahme, Temperatursenkung, verminderte Senkungsgeschwindigkeit (Zbl. 90, S. 429, Heise) eintreten soll.

Die 30jährige Frau Schw. (Tab. XIV) mit einseitiger kavernöser Obergeschoßtuberkulose benötigte nur 1500 mg Vitamin C bis zur vollen Sättigung.

Der 4. Krankheitsfall L. Fr., 18jährig (Tab. XV), der nach Pneumothoraxanlage eine Streuung in die andere Seite bekam, läßt sich wegen längerer Vorbehandlung mit Vitamin C nicht deuten.

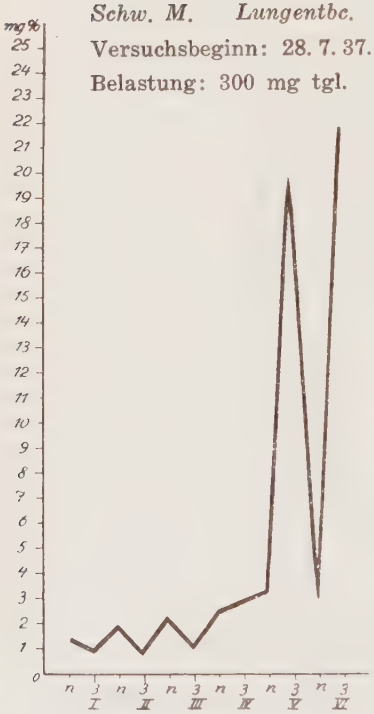


Tabelle XIV.

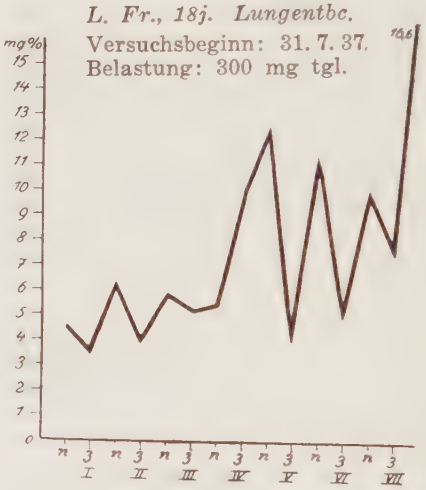


Tabelle XV.

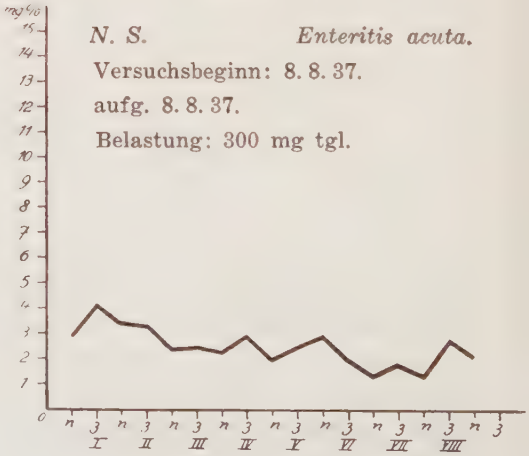


Tabelle XVI.

Der 27jährige N. S. (Tab. XVI) erkrankte nach Genuß von warmen Würstchen nach einigen Stunden mit starken Leibschmerzen und heftigen Durchfällen. Die Stühle waren schleimig dünnn. Nach strenger Diät erfolgte bald Besserung. Patient erhielt 8 Tage hindurch jeden Morgen 300 mg Vitamin C. Bis zur Entlassung konnte keine Sättigung erzielt werden. Dieser Fall spricht anscheinend für die von Stepp und Schröder und Einhausen gesammelte Erfahrung einer Resorptionsstörung bei peroral verabreichtem Vitamin C bei Enteritiden.

Kommen wir nunmehr zur Besprechung der Normalfälle.

Im Selbstversuch (Tab. XVII) trat eindeutige Ausscheidung nach Zufuhr von 3×300 mg Vitamin C ein. Mein Bruder (Tab. XVIII), 3 Jahre jünger, benötigte unter gleichen Bedingungen auch 3×300 mg bis zur Sättigung.

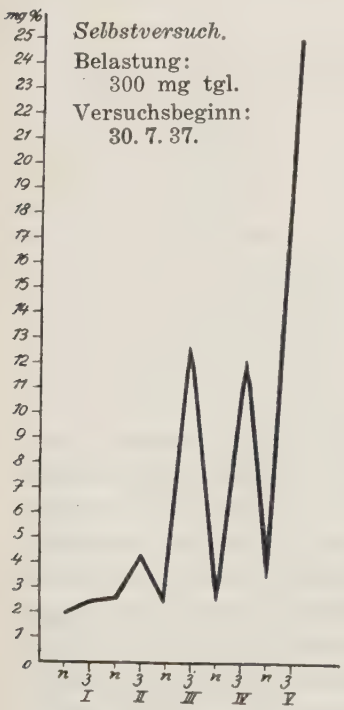


Tabelle XVII.

Normalversuch,
K. A., 22j.
Belastung: 300 mg tgl.
Versuchsbeginn: 6. 9. 37.

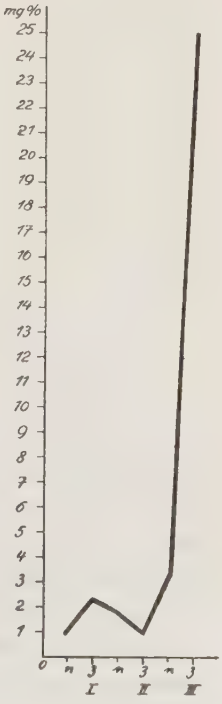


Tabelle XVIII.

Eine Differenz trat bei den beiden 10jährigen Kindern (Tab. XIX und Tab. XX) in Erscheinung, von denen das eine 400 mg bis zur Ausscheidung verbrauchte, das andere 600 mg.

P. E., 10j. Normalversuch.
Versuchsbeginn: 6. 9. 37.
Belastung: 200 mg tgl.

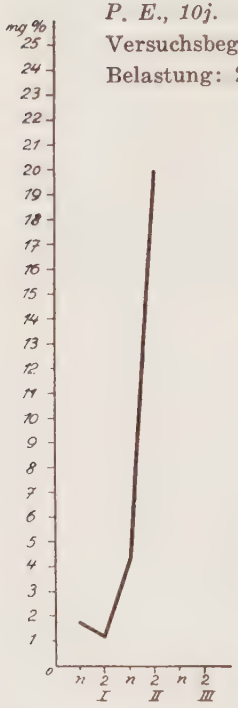


Tabelle XIX.

M. A., 10j. Normalversuch.
Versuchsbeginn: 6. 9. 32.
Belastung: 200 mg tgl.

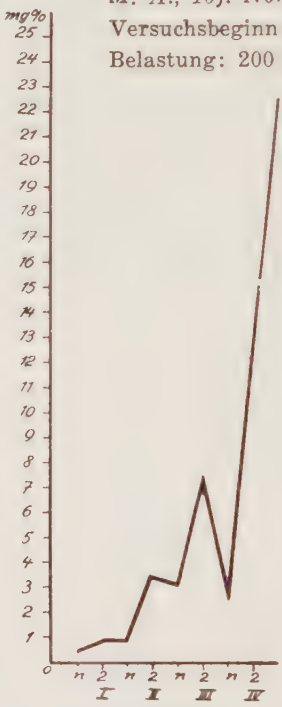


Tabelle XX.

Mit diesem Versuchsergebnis stellte ich die Fortsetzung weiterer Untersuchungen ein. Es wurde eingesehen, daß mit der zahlenmäßigen Feststellung eines Defizits weiter nichts gewonnen werden könnte als ein Beitrag zu den Erfahrungen, daß überhaupt Krankheiten mit einer Vitamin-C-Unterbilanz einhergehen oder von einer Vitamin-C-Unterernährung bedroht sind. Die Nutzanwendung dieser Tatsache gehörte aber längst zum Bestand unserer Therapie. Worauf es uns ankam, war die Antwort auf die Frage nach dem diagnostischen Wert der Askorbinsäurebestim-

mung im Urin. Dieser Wert aber überstieg für uns in seinen Ansprüchen nicht die bloße Diagnostizierungsmöglichkeit eines mehr oder weniger ausgeprägten Vitamin-C-Defizits.

Der oberflächliche Vergleich unserer Belastungsversuche an gesunden und kranken Menschen zeugt klar und deutlich davon, daß im Krankheitsfall irgendwie der Vitaminstoffwechsel eine Veränderung erfährt. In unseren Fällen scheint es sich allgemein um einen Mehrverbrauch an Vitamin C zu handeln. Schwer ist es aber zu sagen, ob dieser Umstand von ursächlicher Bedeutung für die Erkrankung ist oder sekundärer Natur.

Es scheint uns vermessen, die in letzter Zeit hier und da auftauchende Auffassung zu vertreten, daß diese oder jene Krankheit auf Grund ihres einhergehenden Vitamin-C-Defizits eine Mangelkrankheit ist. Hypovitaminotische Zustände scheinen zu allen Krankheiten zu gehören, sind aber dann mehr Begleitsymptom und nicht Ursache. Wäre letzteres der Fall, so müßten mit der Beseitigung des hypovitaminotischen Zustandes alle krankhaften Erscheinungen schnell schwinden, was beim Skorbut als Krankheitsbild einer wirklichen C Avitaminose durch Zufuhr von Askorbinsäure ja auch zum klaren therapeutischen Effekt führt. So einleuchtend es auch ist, daß zwischen Skorbut als Endzustand einer avitaminotischen Erkrankung und der Gesundheit eine breite Zone von Hypovitaminosen liegen muß, so schwer ist es auch, diese Hypovitaminosen klinisch zu erfassen. Sie mögen weit verbreitet sein, aber als auslösendes Moment einer Erkrankung sollten sie doch wohl am ersten da zu suchen sein, wo wenigstens in etwa eine Parallele zu den Symptomen des Skorbuts zu finden ist.

Bei unseren Krankheitsfällen kommt aber zweifellos ein solcher Zusammenhang nicht in Frage. Unsere über ein Vitamin-C-Defizit aussagenden Zahlenwerte können nur teilhaben an dem Symptomenkomplex einer Krankheit mit sonst klarer Ätiologie. Von diesem Gesichtspunkt aus können darum die Untersuchungsergebnisse über unsere Vitamin-C-belasteten Kranken nur den Bemühungen unterstellt werden, eine Isolierung des eine Krankheit begleitenden hypovitaminotischen Symptoms durch chemisch quantitative Erfassung versucht zu haben.

Zusammenfassung.

Es ist die Frage untersucht, ob auf Grund einer für das Krankenhaus brauchbaren Vitamin-C-Bestimmungsmethode im Urin der gefundene Wert diagnostische und therapeutische Bedeutung verdient.

I. Nach Besprechung der wichtigsten chemischen und biologischen Eigenschaften des Vitamins C, der Askorbinsäure, werden die in der Literatur am wichtigsten scheinenden Bestimmungsmethoden aufgezählt und mit Rücksicht auf ihre Verwendbarkeit für unseren Gebrauch einer kritischen Würdigung unterzogen.

II. Die Verwendung des Tillmanns Indikator 2,6 Dichlorphenol Indophenol wird für geplante Versuche geeignet befunden, jedoch vor Inangriffnahme derselben eine Anzahl Fragen erörtert:

a) Enthält der normale menschliche Urin überhaupt Vitamin C?
b) Wie groß ist die Spezifität der Nachweisreaktion?
c) Welche Reaktionslage ist erforderlich?
d) Welches Ansäuerungsmittel ist am besten?
e) Wie lassen sich Störfaktoren beseitigen?
f) Welche Empfindlichkeit besitzt die Askorbinsäure? usw.

III. Trotz Einsicht der unvermeidlich mangelnden Exaktheit der Methode wird eine vereinfachte Versuchsanordnung beschlossen und beschrieben.

IV. Die ersten Versuchsergebnisse werden mit den Literaturerfahrungen verglichen und eine Einordnung für unmöglich erachtet.

V. Weitere Vitamin-C-Bestimmungen ohne Belastung werden aufgegeben. Nach Vorversuchen mit Belastung wird die Handhabung der endgültigen Versuchsanordnung erkannt und geschildert.

VI. Es werden 24 Belastungsversuche an Kranken und Gesunden beschrieben und an Hand von Tabellen zur Anschauung gebracht.

VII. Die Versuchsergebnisse zeigten uns, daß der diagnostische Wert der Askorbinsäurebestimmung im Urin über die Feststellung eines Vitamin-C-Defizits nicht hinauskommt. Sie werden für wert erachtet, als Beitrag zu gelten zu den Erfahrungen, daß überhaupt Krankheiten mit einer Vitamin-C-Unterbilanz einhergehen oder von einer Vitamin-C-Unterernährung bedroht sind.

VIII. Hypovitaminotische Zustände werden mehr zum Symptomenkomplex einer Erkrankung gehörig aufgefaßt denn als Ursache derselben.

Literaturangabe.

1. Scent-Györgyi: Vortrag auf dem Kongreß f. inn. Medizin. 1934. Wiesbaden.
2. Tillmanns und Hirsch: Zeitschr. f. Unters. d. Lebensm. 60, S. 34; 63, S. 1, 21, 241, 267, 276 u. Biochem. Zeitschr. 250, S. 312.
3. Kingh und Waugh: Zbl. d. inn. Med. 69, S. 630 (J. of biol. Chem. 97, S. 325).
4. Micheel, Kraft: Zeitschr. f. physiol. Chem. 215, S. 215—224; ebenda 216, S. 233.
5. Harris, Ray: J. of biol. Chem. 27, S. 303 u. 590.
6. Edlbacher, Jung: Hoppe-Seyler 227, S. 116.
7. v. Euler, Martius: Bioch. Ztschr. 271, S. 9.
8. Jezler, Niederberger: Klin. Wschr. 20, S. 710.
9. Baumann, v. Drigalski: Ztschr. f. Vitam. Forsch. 4, S. 354.
10. Martini, Bonsignore: Bioch. Ztschr. 273, S. 170.
11. Wacholder u. Podesta: Ztschr. f. phys. Chem. 239, S. 154.
12. Bezssonoff: Zbl. d. inn. Med. 80, S. 109/10 (Bu. Soc. Chem. biol. 16, S. 1107).
13. Fuyita, Iwatake, Miyata: Bioch. Ztschr. 277, S. 296.
14. Ettori: C. r. 212, S. 852 u. Sonderdruck der Firma Merck, Darmstadt.
15. Dietrich und Hundhausen: Klin. Wschr. 1937, S. 222.
16. Tauber und Kleiner: Zbl. d. inn. Med. 83, S. 231 und 359 (J. of biol. Chem. 110, S. 211 und 559.
17. Gabbe: Klin. Wschr. 1936, S. 292.
18. Ammon und Hinsberg: Klin. Wschr. 1936, S. 85.
20. Fuyita, Ebihara: Bioch. Ztschr. 290, S. 172.
21. Wacholder und Podesta: wie unter 11.
22. v. Euler und Burström: Bioch. Ztschr. 283, S. 153.
23. Barrenscheen und Popper: Bioch. Ztschr. 161, S. 210, Barrenscheen u. Dell A'qua 219, S. 297. Barrenscheen u. Orinz 284, S. 99.
24. Prendl: Arch. f. kl. Med. 173, S. 263.
25. Mercks: Jahresbericht 1935.
26. Heß und Benjamin: Ztbl. d. inn. Med. 78, S. 160 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 31, S. 855).
27. v. Euler, Malmberg: Bioch. Ztschr. 279, S. 338.

28. v. Eekelen, Emmerie: Zbl. d. inn. Med. 76, S. 705 (Acta brev. neerl. Phys. 3, S. 168.
29. Tschopp: Hoppe-Seylers Ztschr. 244, S. 59—77.
30. Zilva: Bioch. Journ. 21, S. 689; 22, S. 779; 23, S. 1199; 34, S. 1687.
31. Harris und Ray: Lanzet 228, S. 71.
32. Jung: Schweiz. med. Wschr. 1935, S. 583.
33. Willstädt: Klin. Wschr. 1935, S. 1665 und 1705.
34. Gabbe: Klin. Wschr. 1935, S. 613.
35. v. Eekelen: Klin. Wschr. 1934, S. 564.
36. Bioch. Ztschr. 271, S. 9.
37. Fuyita, Ebihara: Bioch. Ztschr. 277, S. 293.
38. Nicola, Orsini: Zbl. d. inn. Med. 89, S. 486.
39. Wacholder, Podesta: Ztschr. f. phys. Chem. 239, S. 149.
40. Fuyita, Ebihara: Bioch. Ztschr. 290, S. 172.
41. Fuyita, Ebihara: wie unter 37.
42. Neuberg und Kobel: Bioch. Ztschr. 238, S. 226.
43. Hahn: Klin. Wschr. 1937, S. 23.
44. Stepp, Schröder: Klin. Wschr. 1935, S. 147.
45. Hawley: Zbl. f. inn. Med. 86, S. 653 (Proc. Soc. exp. Biol. Med. 34, S. 218).
46. Wurmser: Zbl. f. inn. Med. 85, S. 576 (C. r. Soc. Biol. Paris 121, S. 3).
47. Ferrand, Policard: Klin. Wschr. 1937, S. 347.
48. Zilva: Bioch. Journ. 21, S. 689 und 22, S. 779.
49. Roe, Barnum: Zbl. d. inn. Med. 88, S. 26 (J. Nutrit. 11, S. 359).
50. Lund, Helge, Lieck: Zbl. d. inn. Med. 88, S. 27 (Scand. Arch. Phys. 74, S. 255).
51. Dewjatnin, Doroschenko: Bioch. Ztschr. 280, S. 118.
52. v. Drigalski: Klin. Wschr. 1935, S. 338.
53. Harris und Ray: Lanzet 1935, S. 71.
54. Schröder: Klin. Wschr. 1935, S. 484.
55. Grunke, Otto: Med. Klin. 1936, S. 52.
56. Guldager, Poulsen: Zbl. d. inn. Med. 84, S. 269 (Hosp. tid. 1935, S. 1039).
57. Armentano: Ztschr. f. klin. Med. 129, S. 685.
58. Ippen: Schweiz. Med. Wschr. 1935, S. 437.
59. Demole: Bioch. Journ. 28, S. 770.
60. Moll: Mercks Jahrb. 1935.
61. Hasselbach: D. med. Wschr. 1936, S. 924.
62. Schröder, Einhausen: M. Med. Wschr. 1936, S. 923.

Stepp, Kühnau, Schröder: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.

Lebenslauf.

Am 24. Februar 1912 wurde ich, Franz Kerkhoff, Sohn des Kaufmanns Franz Kerkhoff und seiner verstorbenen Ehefrau Paula, geb. Ludorf zu Bottrop i. Westf. geboren. Dortselbst besuchte ich die Volksschule und das hum. Gymnasium. Meine Reifeprüfung bestand ich Ostern 1933. Von meinen vorklinischen Semestern verbrachte ich 3 in Freiburg i. Br., 2 in Bonn, wo ich Juli 1935 die ärztliche Vorprüfung bestand. Danach studierte ich in München, Kiel, Berlin und Bonn.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Dr. Bock für die Stellung des Themas zu danken und Herrn Dozent Oberarzt Dr. Heymer und Prof. Dr. Martini für die Übernahme des Referates bzw. des Korreferates.